



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Schmerztherapie und Lokalanästhetika

Curkovic, I ; Kullak-Ublick, G A

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-69963>

Book Section

Accepted Version

Originally published at:

Curkovic, I; Kullak-Ublick, G A (2012). Schmerztherapie und Lokalanästhetika. In: Kullak-Ublick, G A; Siepmann, T; Kirch, W. Arzneimitteltherapie: Wirksamkeit - Sicherheit - Praktische Anwendung. Stuttgart: Thieme, 228-246.

2.7 Schmerztherapie und Lokalanästhetika

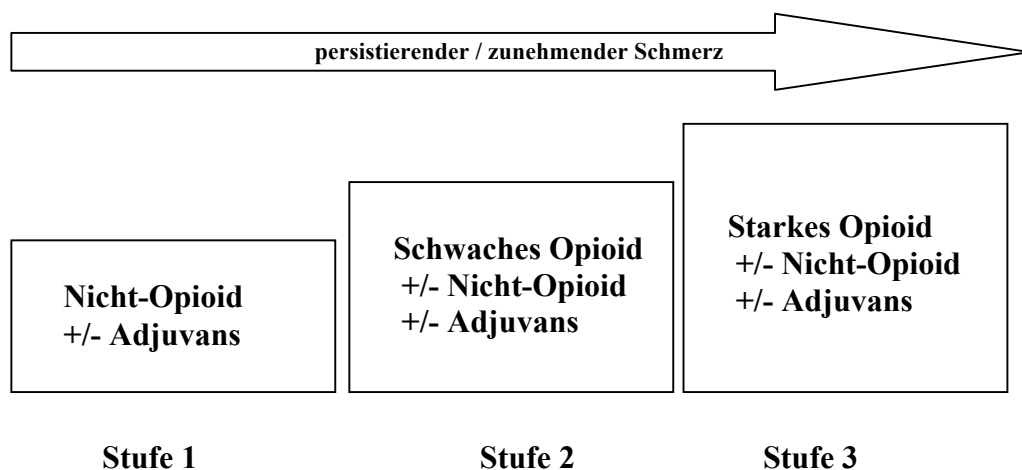
Ivanka Curkovic, Gerd A. Kullak-Ublick

2.7.1 Schmerztherapie – Einführung

Gemäss des 1986 von der WHO eingeführten Stufenschemas (Abbildung 1) wird zur Behandlung leichter bis mittelstarker chronischer Schmerzen initial die Verabreichung eines Nicht-Opioideanalgetikums empfohlen. Das Schema wurde zunächst für die Behandlung von Tumorschmerzen entwickelt, ist mittlerweile aber auch in der Behandlung chronischer Schmerzzustände etabliert. Die Therapie chronischer Schmerzen sollte nach einem gestaffelten Stufenschema („by the ladder“), zu festen Therapiezeiten, die sich nach der Wirkdauer des Analgetikums richten („by the clock“), und zur Gewährleistung der Patientenselbstständigkeit möglichst oral (alternativ transdermal) erfolgen. Da die wirksame Analgetikadosis von Patient zu Patient sehr stark variieren kann, muss diese individuell titriert werden. Bei der Behandlung akuter Schmerzen kann auch eine Bedarfsmedikation angemessen sein.

Neben Nicht-Opioideanalgetika und Opioiden kann abhängig von der Schmerzursache (beispielsweise bei neuropathischen Schmerzen) der zusätzliche Einsatz von Ko-Analgetika wie Antidepressiva (z.B. Amitriptylin, Doxepin) oder Antiepileptika (z.B. Gabapentin, Carbamazepin) die analgetische Wirksamkeit verstärken. Ko-Analgetika können in jeder Stufe des WHO-Schemas die medikamentöse Schmerztherapie ergänzen.

Abbildung 1: Stufentherapie, modifiziert nach WHO (2011)



2.7.1.1 Nicht-Opioideanalgetika

Nicht-Opioideanalgetika hemmen in unterschiedlichem Ausmass die Cyclooxygenasen 1 und 2 (COX1 und 2). Zu den Hauptfunktionen der COX1 zählen die physiologische Prostaglandinsynthese im Magen (PGE₂, wirkt über vermehrte Schleim- und Bicarbonatbildung zytoprotektiv), in der Niere (PGE₂, PGI₂, regulieren renale Hämodynamik und glomeruläre Filtrationsrate) und die Thromboxansynthese in den Thrombozyten (TXA₂, führt zur Plättchenaggregation). Die COX2 hingegen wird durch Entzündungsmediatoren induziert. Sie spielt ebenfalls bei der renalen Prostaglandinsynthese eine Rolle und steuert vorwiegend die Ausscheidung von Salz und Wasser. Neben der gewünschten analgetischen, antipyretischen und antiinflammatorischen Wirkung treten zum Teil erhebliche Nebenwirkungen unter nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID) auf, die vor allem den Gastrointestinaltrakt (Magen- und Duodenalulkus mit Blutung und Perforation) und die Nieren (Funktionsverschlechterung) betreffen. Verglichen mit NSAID ist das gastrointestinale Risiko unter den selektiven COX2-Hemmern (Celecoxib, Parecoxib, Etoricoxib) deutlich reduziert. Das kardiovaskuläre Risiko (Infarkte, Ödeme, Blutdruckerhöhung) ist für selektive wie auch nicht-selektive COX-Inhibitoren vergleichbar erhöht.

2.7.1.1.1 Monographien

2.7.1.1.1.1 Ibuprofen

Indikationen	degenerative Gelenkerkrankungen, rheumatische Erkrankungen/ Arthritiden, Weichteilverletzungen wie Verstauchungen und Zerrungen, Kopf- und Zahnschmerzen, Dysmenorrhoe, postoperative Schmerzen, Infektionen mit Fieber/entzündlicher Komponente
Wirkung und Nutzen	Arylpropionsäure-Derivat mit analgetischer, antipyretischer und antiinflammatorischer Wirkung, hemmt die COX reversibel
Dosierung/Hinweise	(Erwachsene) analgetische Therapie: 200-400mg alle 6-8h, antiinflammatorische Therapie: 400-800mg alle 8h, max. Tagesdosis 2400mg, Niereninsuffizienz und hohes Lebensalter beeinflussen die

Kinetik nicht relevant,
Oralpräparate/Suppositorien/topische Präparate

Elimination und Metabolisierung	rasche und fast vollständige Resorption, orale Bioverfügbarkeit 80-100%, Plasmaspitzenkonzentrationen nach 1-2h, Abbau in der Leber (primär über CYP2C9) und grösstenteils Ausscheidung über die Nieren in Form inaktiver Metaboliten (> 90%), Plasmaeiweissbindung 99%, Eliminationshalbwertszeit 1.5-2h
Unerwünschte Wirkungen	häufig Nausea und Diarrhoe, andere gastrointestinale Komplikationen (Magen-Darm-Ulzerationen, Blutungen) seltener als unter anderen NSAID, Hemmung der Plättchenaggregation/Verlängerung der Blutungszeit, Natriumretention, erhöhtes Risiko für Nierenversagen bei Nieren- und Herzinsuffizienz, wie bei allen NSAID erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, allergische Reaktionen/Asthma bei Patienten mit Nasenpolypen, selten Leberenzymanstieg
Wechselwirkungen	erhöhtes Blutungsrisiko bei Kombination mit oralen Antikoagulanzen/SSRI, verringerte Wirkung von Antihypertensiva/Diuretika, Verstärkung gastrointestinaler Nebenwirkungen bei Ko-Medikation mit Glukokortikosteroiden, Anstieg von Lithiumkonzentrationen, erhöhte Methotrexattoxizität, erhöhte Toxizität nephrotoxischer Substanzen (z.B. Ciclosporin, Aminoglykoside)
Geeignete Kombination	siehe Abbildung 1
Schwangerschaft und Stillzeit	kann im 1. und 2. Trimenon und in der Stillzeit verabreicht werden, keine Gabe im 3. Trimenon, da sich der Ductus arteriosus Botalli vorzeitig verschliessen kann

2.7.1.1.2 Diclofenac

Indikationen siehe Ibuprofen

Wirkung und Nutzen	Arylessigsäurederivat mit analgetischer, antipyretischer und antiinflammatorischer Wirkung, reversible, nicht-selektive COX-Hemmung
Dosierung/Hinweise	(Erwachsene) nicht-retardiert: 100-150mg täglich, verteilt auf 2-3 Einzelgaben, retardiert: 100mg 1xtäglich, i.m.: einmalig 75mg i.m., Einnahme mit der Nahrung kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern, Oralpräparate (nicht-retardiert/retardiert)/Suppositorien /i.m.- Injektionslösung/topische Präparate
Elimination und Metabolisierung	ausgeprägter First-pass-Metabolismus, orale Bioverfügbarkeit 35-70%, maximale Plasmakonzentrationen nach 2h (oral nicht-retardiert), Abbau in der Leber (Hydroxylierung über CYP2C9 und CYP3A4, Glukuronidierung und Sulfatierung), Ausscheidung der inaktiven Metaboliten über Niere (70%) und Galle (30%), Plasmaeiweissbindung 99.7%, Eliminationshalbwertszeit 1-2h
Unerwünschte Wirkungen	häufig gastrointestinale Beschwerden wie Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Anorexie (ca. 10%), die sogar zum Therapieabbruch führen, seltener Magen- und Duodenalulzera und Blutungen, gastrointestinale Toxizität mit Acetylsalicylsäure vergleichbar, häufig Leberenzymanstieg (Transaminasen), Kopfschmerzen und Schwindel, ansonsten siehe Ibuprofen.
Wechselwirkungen	siehe Ibuprofen
Geeignete Kombination	siehe Abbildung 1
Schwangerschaft und Stillzeit	Diclofenac kann in den ersten zwei Dritteln der Schwangerschaft verwendet werden, im 3. Trimenon wegen der Gefahr des vorzeitigen Ductus arteriosus Botalli-Verschlusses nicht mehr verabreichen, bei gelegentlicher Anwendung in der Stillzeit akzeptabel

2.7.1.1.1.3 Paracetamol

Indikationen	leichte bis mittelstarke Schmerzen, Fieber
Wirkung und Nutzen	nicht-saures antipyretisches Analgetikum, schwach analgetisch und gut antipyretisch wirksam, ohne nennenswerte entzündungshemmende und ohne thrombozytenaggregationshemmende Wirkung, als Hauptwirkmechanismus wird eine COX-Hemmung im ZNS angenommen
Dosierung/Hinweise	(Erwachsene) 500-1000mg alle 6-8h, max. Tagesdosis 4g, schwere Leber- und Nierenschäden sowie ein Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel stellen eine Kontraindikation für die Therapie dar, bei Intoxikationen wird N-Acetylcystein oral oder parenteral verabreicht (gleich wirksam), Oralpräparate/Suppositorien/Infusionslösung
Elimination und Metabolisierung	praktisch vollständiger Abbau in der Leber zu inaktiven Glukuroniden und Sulfaten, über CYP2E1 entsteht der reaktive, hepatotoxische Metabolit N-Acetyl-p-Benzochinonimin (NAPQI), der über Glutathion entgiftet wird (sättigbarer Prozess!), Metaboliten werden über die Nieren ausgeschieden (> 90%), orale Bioverfügbarkeit 65-90%, Eliminationshalbwertszeit 2h
Unerwünschte Wirkungen	in Normdosierung geringes Risiko für unerwünschte Wirkungen, bei Überdosierung / Risikofaktoren (chronischer Alkoholismus führt zu reduzierten Glutathionreserven) Gefahr von Leberzellnekrosen und tödlichem Leberversagen, frühe Symptome einer Paracetamol-intoxikation sind Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit (erste 24h), Leberschädigung unwahrscheinlich bei Plasmakonzentrationen < 150mg/l / < 35mg/l 4h bzw. 12h nach der Einnahme, bei Konzentrationen $\geq 200\text{mg/l}$ / $\geq 50\text{mg/l}$ nach 4h bzw. 12h ist mit Lebertoxizität ist zu rechnen

Wechselwirkungen	Enzyminduktoren (z.B. Phenytoin) können das Risiko für eine Hepatotoxizität erhöhen, in dieser Kombination sollte die Tagesdosis von Paracetamol auf 2g begrenzt werden
Geeignete Kombination	siehe Abbildung 1
Schwangerschaft und Stillzeit	in üblichen Dosierungen Analgetikum der Wahl für Schwangere und Stillende

2.7.1.1.4 Etoricoxib

Indikationen	Schmerztherapie und Entzündungshemmung bei aktivierten Arthrosen, rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew und Gichtarthritis
Wirkung und Nutzen	selektiver Hemmer der COX2 mit analgetischer, antipyretischer und antiinflammatorischer Wirkung, kein Einfluss auf die Thrombozytenfunktion
Dosierung/Hinweise	(Erwachsene) Arthrose: 30-60mg 1xtäglich, rheumatoide Arthritis/M. Bechterew: 90mg 1xtäglich, Gichtarthritis: 120mg 1xtäglich (möglichst kurze Therapiedauer), Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz erforderlich (bei Leberzirrhose Child B max. 60mg jeden 2. Tag), kontraindiziert bei schwerer Leberinsuffizienz, Kreatinin-Clearance \leq 30ml/min, Herzinsuffizienz NYHA II-IV, KHK, ungenügender Blutdruckkontrolle, pAVK, zerebrovaskulären Erkrankungen, als Filmtabletten erhältlich
Elimination und Metabolisierung	rasche Resorption, orale Bioverfügbarkeit 100%, maximale Plasmakonzentrationen nach 1h, Abbau in der Leber u.a. über CYP3A4 zu inaktiven Metaboliten, die über die Nieren (70%) und Fäzes (20%) ausgeschieden werden, Plasmaeiweissbindung 92%, Halbwertszeit 22h

Unerwünschte Wirkungen	erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse wie auch unter klassischen NSAID (Infarkt, zerebrovaskuläre Insulte), Verschlechterung der Nierenfunktion, zum Teil erhebliche Natriumretention (Ödembildung, Hypertonie, Herzinsuffizienz, ausgeprägter als unter NSAID), Leberenzym erhöhungen, geringeres Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen als nicht-selektive COX-Hemmer
Wechselwirkungen	abgeschwächte Wirkung von Antihypertensiva/Diuretika, erhöhte Lithiumkonzentrationen, verlangsamte Methotrexatausscheidung, ca. um 40% erhöhte Konzentrationen von Ethinylestradiol (Risiko verstärkter Östrogennebenwirkungen, thromboembolischer Ereignisse), erhöhtes Ulkusrisiko in Kombination mit Acetylsalicylsäure, verstärkte Nephrotoxizität anderer Arzneimittel (z.B. Ciclosporin, Aminoglykoside)
Geeignete Kombination	siehe Abbildung 1
Schwangerschaft und Stillzeit	Aufgrund mangelnder Erfahrungen und unbelegter Vorteile gegenüber klassischen NSAID in der Schwangerschaft und Stillzeit meiden

Weitere NSAID und COX2-Hemmer:

Indometacin	NSAID, häufig auftretende gastrointestinale Beschwerden können durch Einnahme mit der Nahrung reduziert werden
Metamizol	Prostaglandinsynthesehemmer, Einsatz zur Analgesie (z.B. Koliken) und bei therapieresistentem Fieber, nur kurzfristig anwenden (Agranulozytoserisiko), rasche i.v.-Gabe vermeiden (Blutdruckabfall bis hin zum letalen Schock)
Naproxen	NSAID mit langer Halbwertszeit (14h), Einnahme zu den Mahlzeiten zur Verringerung von Magenschmerzen und Übelkeit

Celecoxib	hochselektiver COX2-Hemmer zur Behandlung von aktivierten Arthrosen und Polyarthritiden, unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen ähneln Etoricoxib
Parecoxib	erster parenteral applizierbarer, selektiver COX2-Hemmer, zur Behandlung postoperativer Schmerzen

2.7.1.2 Opioide -Einführung

Die Wirkung von Opioiden wird über die Opioidrezeptoren μ , δ und κ vermittelt, welche alle drei, jedoch in unterschiedlichem Ausmass, analgetische Effekte und eine Hemmung der Magen-Darm-Motilität induzieren. Euphorie wird über μ -Rezeptoren, Dysphorie über κ -Rezeptoren vermittelt. Unterschieden werden reine Agonisten an Opioidrezeptoren (z.B. Morphin) von Opioiden mit partiell agonistischer Wirkung wie beispielsweise Buprenorphin, welches weniger atemdepressiv als Morphin wirkt. Da Opioide bei kontinuierlicher Gabe besser wirken als bei intermittierender Verabreichung, sollten bei chronischen Schmerzen retardierte Präparate, transdermale Systeme oder Substanzen mit langer Wirkdauer zum Einsatz kommen. Wegen ihres Suchtpotentials dürfen die meisten Opioide (ausser den niedrig-potenten) nur auf einem Betäubungsmittelrezept verschrieben werden. Bei einer über mehrere Tage andauernden Opioidtherapie ist es wichtig, zusätzlich ein Laxans zu verabreichen, da Opioide obstipierend wirken. Übelkeit und Erbrechen, die häufig zu Beginn der Behandlung auftreten, klingen meist nach 1-2 Wochen wieder ab.

Kontraindikationen für den Einsatz von Opioiden sind: Lungenerkrankungen wie schwere COPD oder Bronchialasthma (Gefahr der Hyperkapnie), erhöhter Hirndruck, akutes Abdomen unklarer Genese, paralytischer Ileus und Gallenkolik. Bei erhöhter Krampfbereitschaft (Gabe nur unter antiepileptischer Abschirmung) und Pankreatitis (Gefahr der Kontraktion des Sphincter Oddi, ausser bei Pethidin, welches eine spasmolytische Wirkungskomponente aufweist) sollte der Einsatz von Opioiden nur unter äusserster Vorsicht erfolgen. Bei Säuglingen ist die Indikationsstellung wegen der Gefahr der Atemdepression sehr eng zu stellen.

Zur Antagonisierung von **Opioidvergiftungen**, welche durch die Trias Atemdepression, Miosis (bei schwerer Atemdepression kann auch eine Mydriasis auftreten) und Bewusstlosigkeit gekennzeichnet sind, kommt der Opioidantagonist Naloxon zum Einsatz. Naloxon wird in der Regel fraktioniert intravenös verabreicht und muss wegen der kurzen

Wirkdauer (40-60 Minuten), die deutlich kürzer ist als diejenige von Methadon oder Heroin, repetitiv verabreicht werden. Bei Opioidabhängigen empfiehlt sich eine vorsichtige Dosierung, um ausgeprägte Entzugsserscheinungen zu vermeiden. Zum Abstinenzertalt kann das langwirksame Naltrexon oral (Wirkdauer 24-48h, übliche Erhaltungsdosis 50mg/d) verabreicht werden.

2.7.1.2.1 Monographien

2.7.1.2.1.1 Buprenorphin

Indikationen	mittelstarke bis starke akute und chronische Schmerzen bzw. bei ungenügendem Ansprechen auf ein Nicht-Opioidanalgetikum und/oder ein schwaches Opioid, wird in Kombination mit Naloxon in der Substitutionstherapie von Opioidabhängigen eingesetzt
Wirkung und Nutzen	Partialagonist am μ -Rezeptor mit 20-30fach stärkerer Rezeptoraffinität als Morphin, kann deshalb von Morphin nicht vom Rezeptor verdrängt werden, in hohen Dosen kann Buprenorphin antagonistisch wirken, sog. „ceiling effect“: ab einer bestimmten Dosis nimmt die Atemdepression nicht mehr zu (kein Atemstillstand), vergleichbare analgetische Wirkung zu Morphin, Wirkeintritt sublingual./i.m. nach 20-60min/15-30min
Dosierung/Hinweise	(Erwachsene) Pflaster: initial 20mg (Freisetzung mit 35 μ g/h), Wechsel alle 72h (spätestens nach 96h), i.v.: 0.3–0.6 mg alle 6–8h, sublingual (Analgesie): 0.2-0.4 mg alle 6–8h, sublingual (Substitutionsbehandlung): meist werden zum Erhalt 4-16mg/d benötigt (als Einmaldosis), kann sublingual./i.v./i.m./transdermal verabreicht werden, das Umsetzen von reinen Agonisten auf Buprenorphin kann am ersten Tag zu Entzugsserscheinungen führen, unterliegt dem Betäubungsmittelgesetz, Naloxon kann die Wirkung von Buprenorphin nur partiell aufheben, da dieses nur sehr langsam von den Opioidrezeptoren dissoziiert,

Elimination und Metabolisierung	ausgeprägter First-pass-Effekt, Bioverfügbarkeit bei sublingualer Gabe 55%, i.m. 90-100%, hepatische Metabolisierung über CYP3A4 (zum aktiven Metaboliten Norbuprenorphin) und Konjugation mit Glukuronsäure, 2/3 werden unverändert über die Fäzes, 1/3 als Konjugate renal eliminiert, Eliminationshalbwertszeit 3h, Wirkdauer sublingual/i.m./transdermal 6-8h/6-8h/72h-96h
Unerwünschte Wirkungen	relativ häufig Nausea und Erbrechen, sonst im Vergleich zu anderen Opioiden eher weniger unerwünschte Wirkungen (ZNS, Obstipation, Atemdepression), Atemdepression kommt zwar vor, aber auch in hohen Dosen kein Atemstillstand
Wechselwirkungen	keine Kombination mit reinen Opioidagonisten, da sich die Wirkung gegenseitig abschwächen bzw. aufheben kann, verstärkte Wirkung durch Sedativa/Hypnotika/Alkohol
Geeignete Kombination	siehe Abbildung 1
Schwangerschaft und Stillzeit	Buprenorphin passiert die Plazentaschranke, bisher gibt es keine Hinweise auf teratogenes Potential. Ein akuter Opiatentzug sollte in der Schwangerschaft vermieden werden, deshalb kann der Einsatz von Buprenorphin zur Substitutionstherapie von Drogenabhängigen in der Schwangerschaft bei strenger Indikation erfolgen. Ein neonatales Entzugssyndrom kann auftreten. Buprenorphin geht in die Muttermilch über, von einer Anwendung in der Stillzeit wird abgeraten.

2.7.1.2.1.2 Morphin

Indikationen	mittelstarke bis starke akute und chronische Schmerzen bzw. bei ungenügendem Ansprechen auf ein Nicht-Opioidanalgetikum und/oder schwaches Opioid
--------------	---

Wirkung und Nutzen	Hauptalkaloid des Opiums mit rein agonistischer Wirkung am μ - Rezeptor
Dosierung/Hinweise	(Erwachsene) i.m./s.c.: 5-30mg alle 4-6h, i.v.: 2-max.10 mg alle 4-6h. Analgosedation auf der Intensivstation: meist bolusweise in Kombination mit Midazolam oder Propofol. Als kontinuierliche Infusion in der Regel 1-5mg/h bis maximal 30mg/h. Dauertherapie chronischer Schmerzen: Beginn mit 20-30 mg retardiertem Morphin alle 12h p.o., individuelle Dosistitration, Umrechnung: parenterale Morphin-Tagesdosis \times 3 = orale Morphin-Tagesdosis, unterliegt dem Betäubungsmittelgesetz, kann p.o./i.v./i.m./s.c./epidural und intrathekal verabreicht werden
Elimination und Metabolisierung	Morphin wird in der Leber mit Glukuronsäure konjugiert, der aktive Metabolit Morphin-6-Glukuronid wird über die Nieren ausgeschieden und durchläuft einen enterohepatischen Kreislauf, orale Bioverfügbarkeit 15-50%, Eliminationshalbwertszeit 2-3h, Wirkdauer bei oraler Gabe (nicht retardiert): 2-3h, bei oraler Gabe (Retardform): 8-12h, i.m./s.c.: 2-4h
Unerwünschte Wirkungen	Sedierung, Atemdepression, Nausea und Emesis (zu Beginn), verzögerte Magenentleerung, Obstipation, Spasmen der Gallenwege, Harnretention, Muskelrigidität, Miosis, Bradykardie, Blutdrucksenkung, Erniedrigung der Krampfschwelle, Morphin führt häufiger zu Histaminfreisetzung mit Juckreiz und urtikariellen Reaktionen als andere Opioide
Wechselwirkungen	verstärkte Wirkung durch Sedativa/Hypnotika/Alkohol, additive Wirkung zu anderen Opioiden
Geeignete Kombination	siehe Abbildung 1
Schwangerschaft	Bei strenger Indikationsstellung kann Morphin in der

und Stillzeit	Schwangerschaft verwendet werden, Atemdepression bei Anwendung kurz vor der Geburt bzw. ein Entzugssyndrom können beim Neugeborenen auftreten, in der Stillzeit möglichst nur kurzzeitig anwenden
---------------	---

2.7.1.2.1.3 Oxycodon

Indikationen	mittelstarke bis starke akute und chronische Schmerzen bzw. bei ungenügendem Ansprechen auf ein Nicht-Opioidanalgetikum
Wirkung und Nutzen	stark analgetisch wirksames halbsynthetisches Opioid mit überwiegender μ -rezeptoragonistischer Wirkung
Dosierung/Hinweise	initial 2x10mg täglich p.o. (Retardpräparat), Kombinationspräparat Oxycodon/Naloxon: initial 10mg/5mg 2x täglich p.o., erhältliche Präparationen: oral retardiert/unretardiert und i.v/s.c., Dosisanpassung bzw. Verlängerung des Dosisintervalls bei Nieren- und Leberinsuffizienz nötig, da die Wirkung verstärkt bzw. verlängert ist, 10mg Oxycodon entsprechen 20mg Morphin (jeweils orale Retardpräparationen), unterliegt dem Betäubungsmittelgesetz
Elimination und Metabolisierung	Abbau in der Leber über CYP3A4 und CYP2D6 zu den gering aktiven Metaboliten Noroxycodon und Oxymorphon und verschiedenen Glukuronidkonjugaten, Ausscheidung hauptsächlich über die Nieren (zu 19% unverändert), orale Bioverfügbarkeit 60-70%, Eliminationshalbwertszeit ca. 4h, Wirkdauer 12h (für orale Retardpräparate)
Unerwünschte Wirkungen	siehe Morphin
Wechselwirkungen	verstärkte Wirkung durch Sedativa/Hypnotika/Alkohol
Geeignete Kombination	siehe Abbildung 1

Schwangerschaft und Stillzeit	kurzzeitige Anwendung bei entsprechender Indikation in der Schwangerschaft akzeptabel, Oxycodon tritt in die Muttermilch über, weshalb darunter eher nicht gestillt werden sollte.
-------------------------------	--

2.7.1.2.1.4 Tramadol

Indikationen	mittelstarke (bis starke Schmerzen) bzw. bei ungenügender Wirksamkeit von Nicht-Opioidanalgetika
Wirkung und Nutzen	niedrig potentes synthetisches Opioid mit geringer Affinität zu Opioidrezeptoren und deutlich geringerer analgetischer Potenz als Morphin (10%), die opioide Wirkung am μ -Rezeptor wird vor allem durch den aktiven Metaboliten O-Desmethyltramadol vermittelt, zusätzlich entsteht über die Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und Serotonin im präsynaptischen Spalt eine analgetische Wirkung, bei 10-15% der europäischen Bevölkerung, bei denen CYP2D6 aufgrund genetischer Polymorphismen inaktiv ist (sogn. „Poor Metabolizer“), wirkt Tramadol weniger analgetisch
Dosierung/Hinweise	oral: 50-100mg alle 4-6h, oral retardiert: 50-200mg 2x täglich, i.v./i.m: 50-100mg (langsame i.v.-Gabe oder als Zusatz zu Infusionslösung), Wiederholung nach 4-6h möglich, max. Tageshöchstdosis 400mg, unterliegt nicht dem Betäubungsmittelgesetz
Elimination und Metabolisierung	Tramadol wird in der Leber über CYP2D6 zum aktiven Metaboliten O-Desmethyltramadol (M1) aktiviert, zu 90% renale Ausscheidung (ca. 25-30% in unveränderter Form), orale Bioverfügbarkeit 70%, Eliminationshalbwertszeit 6h, Wirkdauer oral nicht-retardiert/oral retardiert/i.m. 6-9h/11-14h/6-9h
Unerwünschte Wirkungen	Nausea und Schwindel, insgesamt weniger ausgeprägte, aber ansonsten typische unerwünschte Wirkungen wie unter Morphin, durch Naloxon antagonisierbar

Wechselwirkungen	verstärkte ZNS-Effekte bei Kombination mit Sedativa/Hypnotika/Alkohol, Hemmer von CYP2D6 (z.B. Chinidin, Paroxetin, Terbinafin) können die analgetische Wirkung von Tramadol reduzieren, in Kombination mit serotonerg wirkenden Substanzen (z.B. SSRI) erhöhtes Risiko für Serotoninintoxizität
Geeignete Kombination	siehe Abbildung 1
Schwangerschaft und Stillzeit	Anwendung bei entsprechender Indikation in der Schwangerschaft möglich, Tramadol tritt zusammen mit O-Desmethyltramadol in sehr geringen Mengen in die Muttermilch über (0,1% resp. 0,02% der applizierten Dosis). Einzeldosen erfordern keine Einschränkung des Stillens.

Weitere Opioid-Analgetika:

Codein	schwaches Analgetikum und gut wirksames Antitussivum
Fentanyl	wird häufig in der Anästhesie eingesetzt, als Pflaster bei schweren, chronischen Schmerzen
Methadon	orale Gabe zur Substitutionsbehandlung bei Opioid-Abhängigkeit, QT-Zeit-verlängernd
Pethidin	verursacht weniger Spasmen der glatten Muskulatur als Morphin, aktiver Metabolit Norpethidin kann bei Niereninsuffizienz akkumulieren (halluzinogen, konvulsiv)

2.7.2 Lokalanästhetika - Einführung

Man unterscheidet Lokalanästhetika (LA) vom **Ester-** (Benzocain, Chlorprocain, Cocain, Procain, Proparacain, Tetracain) und **Amidtyp** (Articain, Bupivacain, Etidocain, Lidocain, Levobupivacain, Mepivacain, Prilocain, Ropivacain). Des Weiteren differenziert man nach der Wirkdauer kurzwirksame (z.B. Procain) von mittellangen (z.B. Lidocain, Articain,

Mepivacain und Prilocain) und langwirksamen (z.B. Bupivacain und Ropivacain)

Lokalanästhetika. Beide Lokalanästhetika-Typen sind schwache Basen, die nur als saure Salze (Hydrochloride) wasserlöslich sind und nur in der lipidlöslichen, d.h. nicht-ionisierten Form, den Zielort, d.h. die Nervenfasern erreichen können. Lokalanästhetika blockieren spannungsabhängige Natriumkanäle, was dazu führt, dass die Nervenzellen nicht mehr depolarisiert werden und die Reizleitung unterbrochen wird. Häufig werden Lokalanästhetika mit Vasokonstriktoren wie Adrenalin und Noradrenalin kombiniert, die den Abtransport des Lokalanästhetikums vom Wirkort verzögern und damit die Wirkdauer verlängern. Allerdings dürfen vasokonstriktorisches Zusätze nicht an durch Endarterien versorgten Körperstellen wie Fingern und Zehen angewendet werden, da eine länger dauernde Ischämie dort zur Nekrose führen kann.

Ester werden durch die Pseudocholinesterase zum Metaboliten Para-Aminobenzoesäure (PABA) metabolisiert, welcher eine hohe allergene Potenz hat. Diese hat dazu geführt, dass Lokalanästhetika vom Estertyp heute in der klinischen Anwendung keine Rolle mehr spielen. Das allergische Potenzial von Lokalanästhetika vom Amid-Typ ist hingegen gering. Meist handelt es sich um allergische Reaktionen auf zugefügte Konservierungsstoffe wie Methylparaben und Sulfite. Toxische, dosisabhängige, Wirkungen treten vor allem nach unbeabsichtigter intravasaler Applikation von Lokalanästhetika auf.

Anwendungsgebiete von Lokalanästhetika

- Oberflächenanästhesie (Lösungen, Spray, Pflaster, Salben) z.B. bei diagnostischen Massnahmen wie Endoskopien
- Infiltrationsanästhesie (Injektionslösungen mit oder ohne Vasokonstriktor) z.B. bei Zahnbehandlungen und chirurgischen Eingriffen
- Leitungsanästhesie (Injektionslösung mit oder ohne Vasokonstriktor) z.B. bei chirurgischen Eingriffen an Extremitäten wie Plexus brachialis-Blockade
- Spinalanästhesie (Injektionslösung mit oder ohne Vasokonstriktor) z.B. bei gynäkologischen und chirurgischen Eingriffen
- Periduralanästhesie (Injektionslösung mit oder ohne Vasokonstriktor) z.B. bei gynäkologischen und chirurgischen Eingriffen
- intravenöse Regionalanästhesie (Injektionslösung ohne Vasokonstriktor) z.B. bei chirurgischen Eingriffen an Extremitäten

- Tumescenz-Lokalanästhesie (mit Tumescenz-Lokalanästhesielösung, diese enthält u.a. physiologische Kochsalzlösung, Lokalanästhetika-Injektionslösung und Vasokonstriktor) insbesondere bei plastisch-chirurgischen Eingriffen wie der grossvolumigen Fettabsaugung

2.7.2.1 Monographien

2.7.2.1.1 Articain

Indikationen	Infiltrations-, Leitungs- (Lösungen zu 1-2% (Zahnheilkunde 4%)), Epidural- (2-4%) und Spinalanästhesie (5%, hyperbare Lösung)
Wirkung und Nutzen	Articain wird fast nur in der Zahn-, Mund- und Kieferchirurgie angewendet (meist 4%ige Lösungen mit Adrenalin 1:100`000 bzw. 1:200`000), LA vom Amidtyp mit zusätzlicher Ester-Seitengruppe, gute Knochengängigkeit, schneller Wirkeintritt nach 1-5min, Wirkdauer mittellang (60-240min je nach Anwendungsart, Konzentration und Vasokonstriktorenzusatz)
Dosierung/Hinweise	(Erwachsene) max. 4mg/kgKG / max. 300 mg (ohne Vasokonstriktor), max. 7mg/kgKG / max. 500 mg (mit Vasokonstriktor), strenge Indikationsstellung und vorsichtige Dosierung bei Patienten mit Cholinesterasemangel erforderlich
Elimination und Metabolisierung	rasche Hydrolyse im Blut durch Pseudocholinesterasen zum inaktiven Metaboliten Articaincarbonsäure, der über die Nieren ausgeschieden wird, Eliminationshalbwertszeit 25-40min, Plasmaproteinbindung 95%
Unerwünschte Wirkungen	vergleiche Lidocain
Wechselwirkungen	Gefahr von hypertensiven Krisen und Bradykardien bei Kombination von Articain mit Adrenalinzusatz und nicht-selektiven Betarezeptoren-Blockern wie z.B. Propanolol (Kontraindikation!)

Geeignete
Kombination

Analgetika und ggf. Sedativa

Schwangerschaft
und Stillzeit

Articain passiert die Plazentaschranke nur gering (hohe Plasmaeiweissbindung) und kann indikationsgerecht, auch mit Zusatz von Adrenalin, in der Schwangerschaft angewendet werden, die Adrenalinkonzentration sollte 1:200`000 nicht überschreiten, in die Muttermilch treten keine klinisch relevanten Mengen über

2.7.2.1.2 Lidocain

Indikationen

Oberflächen- (Lösungen zu 2-4%), Infiltrations- (0.5-1%), Leitungs- (1%), Peridural- (1-2%) und Spinalanästhesie (5%), lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien (Xylocain® 2%)

Wirkung und Nutzen

LA vom Amidtyp mit schnellem Wirkeintritt (2-3min), Wirkdauer je nach Konzentration, Anwendungsgebiet und Vasokonstriktorenzusatz 30-180 Minuten

Dosierung/Hinweise

(Erwachsene) max. 3mg/kgKG / max. 200mg (ohne Vasokonstriktor), max. 7mg/kgKG / max. 500mg (mit Vasokonstriktor), bei eingeschränkter Leberfunktion ist mit einer verzögerten Elimination von Lidocain zu rechnen.

Elimination und
Metabolisierung

zu 80% Abbau in der Leber (u.a. über CYP1A2 und CYP3A4, über CYP3A4 wird MEGX gebildet) und 90% renale Elimination (in Form von Metaboliten), Eliminationshalbwertszeit 90-120min, Plasmaproteinbindung 65%

Unerwünschte
Wirkungen

treten hauptsächlich bei versehentlicher intravasaler Verabreichung, Überdosierung und unerwartet rascher Resorption auf, toxische Reaktionen betreffen primär das ZNS und kardiovaskuläre System (Hypotonie, Bradykardie bis hin zum Herzkreislaufversagen), 4 Stadien der ZNS-Toxizität: 1. Unruhe, metallischer Geschmack,

periorales Taubheitsgefühl, 2. Lichtempfindlichkeit, Verschwommensehen, Schwindel, Übelkeit, Muskelfaszikulationen, 3. Krampfanfälle, 4. Koma, Atemlähmung bis hin zum Tod, sehr selten allergische Reaktionen auf den Wirkstoff, eher ausgelöst durch Disulfite (ca. 5% der Asthmatiker, bei Vasokonstriktorenzusatz) oder auf das Konservierungsmittel Methyl-4-hydroxybenzoat (Methylparaben)

Wechselwirkungen Betarezeptoren-Blocker, Klasse III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, EKG-Monitoring!) - additive kardiodepressive Effekte, Sedativa - verstärkte ZNS-Effekte, Cimetidin und Propanolol – erhöhte Lidocain-Plasmakonzentrationen (bei wiederholter Gabe potentiell toxische Effekte)

Geeignete Kombination zur Oberflächenanästhesie Prilocain (Kombinationspräparat), in der Regionalanästhesie Kombination mit Opioiden wie Fentanyl und Sulfentanil

Schwangerschaft und Stillzeit Lidocain kann als Lokalanästhetikum in der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden, es wurden keine teratogenen Schäden nach Einsatz im 1. Trimenon beobachtet, der Übertritt in die Muttermilch ist sehr gering

2.7.2.1.3 Bupivacain

Indikationen Infiltrations- (Lösungen zu 0.125-0.25%), Leitungs- (0.25-0.5%), Epidural- (0.25-0.75%) und Spinalanästhesie (0.5%)

Wirkung und Nutzen LA vom Amid-Typ, aufgrund der langen Wirkdauer (2-9h) Anwendung hauptsächlich bei Kathetertechniken, häufiger Einsatz in der Geburtshilfe und für die kontinuierliche Zufuhr bei der Therapie postoperativer Schmerzen, Wirkungseintritt nach 10-20min

Dosierung/Hinweise (Erwachsene) max. 2mg/kgKG / max. 150mg (mit oder ohne Vasokonstriktor), 4-fach stärkere lokalanästhetische Wirkung und 10-

fach höhere Kardiotoxizität als Lidocain, die Anwendung der 0.75%igen Lösung in der Geburtshilfe ist wegen des Risikos einer Kardiotoxizität kontraindiziert.

Elimination und Metabolisierung	Abbau in der Leber (u.a. über CYP3A4 zu Pipecolylxylidin) und Ausscheidung der Metabolite über die Niere, Halbwertszeit 1.5-5.5h, Plasmaproteinbindung 95%
Unerwünschte Wirkungen	Bupivacain bindet schnell an die kardialen Natriumkanäle, dissoziiert aber nur langsam vom Rezeptor (sogenanntes „fast in – slow out“), dies erhöht die Kardiotoxizität (Risiko für Bradykardie, Hypotension, ventrikuläre Arrhythmien bis hin zum Herzstillstand), ansonsten vergleiche Lidocain
Geeignete Kombination	in der Peridural- und postoperativeen Anästhesie Kombination mit Opioiden wie Fentanyl und Sulfentanil
Wechselwirkungen	verlängerte Wirkung nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien, additive kardiodepressive Effekte bei Kombination mit Klasse III-Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, EKG-Monitoring!), erhöhte Blutungsneigung bei Kombination mit oralen Antikoagulanzen und NSAID (Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung)
Schwangerschaft und Stillzeit	aufgrund der hohen Plasmaeiweißbindung nur geringe Plazentagängigkeit, Anwendung bei entsprechender Indikation in der Schwangerschaft möglich, in die Muttermilch gehen nur klinisch nicht relevante Mengen über

Weitere Lokalanästhetika vom Amidtyp:

Mepivacain	unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen mit Lidocain vergleichbar, nicht in der geburtshilflichen Anästhesie anwenden (sehr lange Halbwertszeit beim Neugeborenen)
-------------------	--

Ropivacain	reines S-Enantiomer, weniger kardiotoxisch als Bupivacain, Hemmer und Substrate von CYP1A2 können die Wirkung verstärken
Prilocain	Metabolit Para-Hydroxy-Toluidin führt zur Methämoglobinbildung (klinisch relevant bei Dosierungen $> 8\text{mg/kg KG}$), keine Anwendung bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel